1,5-Benzodiazepine 誘導体の合成

福島清吾, 赤堀幸男, 坂本征則, 野呂(旧姓清水)和子, 風間舜介
静岡薬科大学¹⁾

Syntheses of 1,5-Benzodiazepine Derivatives

SEIGO FUKUSHIMA, YUKIO AKAHORI, IKUNORI SAKAMOTO,
KAZUKO NORO (née SHIMIZU) and SYUNSUKE KAZAMA
Shizuoka College of Pharmacy¹⁾

(Received February 6, 1970)

Catalytic reduction of 2-methyl-4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine (IV) gave 2-methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (V) which was assumed to be a mixture of two kinds from nuclear magnetic resonance data but was not separated by various means. Similar reduction of 2,4-diphenyl-3H-1,5-benzodiazepine (VI) gave two kinds of tetrahydro compound which were assumed to be a *cis* and *trans* isomers from their nuclear magnetic resonance spectra. On the other hand, reduction of 2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (X) with lithium aluminum hydride also gave 2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (XI). These tetrahydrobenzodiazepines are new compounds.

1,5-Benzodiazepine 誘導体の合成に関しては古くから多くの研究がなされているが, 著者らは種々の 1,5-benzodiazepine 誘導体の合成ならびに既知の方法の追試を検討しつぎのような結果を得た。

Barltrop ら²⁾ は 2,4-dimethyl-3H-1,5-benzodiazepine (I) をエタノール中, パラジウム炭触媒存在下還元して *cis*-2,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (II) と *trans*-2,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (III) を得たと報告している。

著者らは Barltrop ら²⁾ の方法により合成した 2-methyl-4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine (IV) をメタノール中, 白金黒触媒存在下接触還元により mp 64—65° の物質 (V) を得た。本物質の組成は $C_{16}H_{18}N_2$ に一致し, 核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略す) は Table I に示すようである。すなわち, τ : 6.6 (broad singlet) に 2 個のイミノプロトン, τ : 2.6 (multiplet) に 4 位のフェニル基のプロトン, τ : 3.2, 3.4 (singlet に近い multiplet の重なり) に骨格の芳香環プロトン, τ : 8.75 (triplet) に 2 位のメチル基プロトン τ : 8.0 (multiplet) に 3 位のメチレンプロトン, τ : 5.26 (quartet, $J=5$ cps, 11 cps), τ : 6.25 (quartet, $J=5$ cps, 8 cps) および τ : 6.0 (multiplet), τ : 7.1 (multiplet) に 2 位および 4 位のメチンプロトンが分散している。以上の事実からメチンプロトンのシグナル 4 組, 骨格芳香環プロトン 2 組と考えられ, メチルのシグナルの分裂状態が通常の隣接メチレン基による triplet とは異った形状を示していることなどから V は 2 種の混合物と考えられる。そこで τ : 6.00 に照射し二重共鳴を行なうと, τ : 8.75 のメチル基のシグナルは変化し τ : 8.80 (singlet) と τ : 8.70 (doublet, $J=6$ cps) に変化する。一方, τ : 7.10 に照射するとメチルのシグナルは τ : 8.70 (singlet) と τ : 8.80 (doublet, $J=6$ cps) に変化する。これらの場合 τ : 8 前後の 3 位のメチレンプロトンのシグナルの変化も認められる。この二重共鳴の結果から triplet 状のメチル基のシグナルは doublet, doublet の重なりであり, 二種の物質に由来するものである。以上のことから V は Table II に示すように V_1 と V_2 の混合物であり, 前者 V_1 は *trans*-2-methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine, 後者 V_2 は *cis*-2-methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine と推定される。 τ : 6.0 (multiplet) は V_1 の 2 位のメチンプロトンと考えられ,

1) Location: Oshika, Shizuoka.

2) J.A. Barltrop, C.G. Richards, D.M. Russell, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1423.

3) J.A. Barltrop, C.G. Richards, D.M. Russell, G. Ryback, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1132.

TABLE I. NMR of V ($V_1 + V_2$), VII, VIII and XI

No.	Chemical shift (τ)							
	H _{1,5}	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆₋₉	Me ₂	Ph ₂	Ph ₄
V	6.6 (b.s)	6.0 (m) 7.1 (m)	8.0 (m)	5.26 (q) 6.25 (q)	3.2 (m) 3.4 (m)	8.75 (t)	—	2.6 (m)
VII	6.7 (b.s)	4.95 (t)	7.7 (m)	4.95 (t)	3.4 (m)	—	2.6 (m)	2.6 (m)
VIII	6.2 (?)	6.2 (m)	7.8 (m)	6.2 (m)	3.2 (m)	—	2.6 (m)	2.6 (m)
XI	6.2 (b.s)	6.3 (q?)	8.1 (m)	6.7 (m) 7.4 (m)	3.2 (m)	—	2.6 (m)	—

No.	Coupling constant (cps)						
	$J_{H_{4a}H_{3a}}$	$J_{H_{4a}H_{3b}}$	$J_{H_{4b}H_{3a}}$	$J_{H_{4b}H_{3b}}$	$J_{H_{3a}H_{3b}}$	$J_{H_2H_{3a}}$	$J_{H_2H_{3b}}$
V	—	—	—	—	—	—	—
VII	8	7	—	—	13	8	7
VIII	?	?	—	—	?	?	?
XI	4	4	4	8	12	—	—

at 60 Mc/sec expressed in τ -value TMS was used for standard. Solvent is $CDCl_3$.
 b.s=broad singlet, m=multiplet, q=quartet, t=triplet

TABLE II. NMR of V

No.	Chemical shift (τ)							Coupling constant (cps)		
	H _{1,5}	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆₋₉	Ph ₄	Me ₂	J_{H3aH4}	J_{H3bH4}	J_{H2Me}
V ₁	6.6 (b.s)	6.0 (m)	7.6—8.5	5.26(q)	3.2 (m)		8.80(d)	7	6	7
V ₂	6.6 (b.s)	7.10(q)	(m)	5.26 or 6.25(q)	3.4 (m)	2.6 (m)	8.70(d)	8	4	7

τ : 7.10 (quartet) は V₂ の 2 位のメチンプロトンとして理解できる. また, V₁ と V₂ の分離を種々試みたが失敗に終わった.

Fig. 1. Ultraviolet Spectra of V, VII, VIII and XI (EtOH)

つぎに Finar⁴⁾ の方法により合成した 2,4-diphenyl-3H-1,5-benzodiazepine (VI) を IV の場合と同様, メタノール中白金触媒存在下, 接触還元を行ない, カラムクロマトで分離精製すると mp 136—137° の VII と mp 140—141° の VIII の 2 物質が得られた. これら 2 物質の組成は, いずれも tetrahydro 体である C₂₁H₂₀N₂ に一致し, 赤外吸収スペクトル (以下 IR スペクトルと略す) はほぼ同じ吸収を示すことから, V と同様, シス-トランス異性体と考えられる. 前者 VII の NMR は τ : 6.7 (broad) にイミノプロトン, τ : 3.4 (multiplet) に骨格芳香環プロトン, τ : 2.6 (multiplet) に 2 位および 4 位のフェニルプロトン, τ : 7.7 (multiplet) に 3 位のメチレンプロトン, τ : 4.95 (triplet) に 2 位および 4 位のメチンプロトンが認められる. この分裂の様式は 3 位のメチレンプロトンが相互間のカップリング ($J=13$ cps) で doublet, doublet に分裂し, これがさらに 2 位および 4 位のメチンプロトンと $J=7$ cps および 8 cps でカップリングしている. 2 位および 4 位のメチンプロトンは全く等価であって, $J=8$ cps および 7 cps で 3 位のメチレンプロトンとカップリングしている 3 位のメチンプロトンの分裂は AA'X₂ 型のスピン系であるため複雑な分裂を示す. この結合定数から VII は *cis*-2,4-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine と推定される.

後者 VIII の NMR は τ : 3.2 (multiplet) に骨格芳香環プロトン, τ : 2.6 (multiplet) にフェニル基のプロトン, τ : 7.8 (multiplet) に 3 位のメチレンプロトン, τ : 6.2 (multiplet) に 2 位および 4 位のメチンプロトンと 2 個のイミノプロトンのシグナルが重なっている. これらメチレンおよびメチンプロトンの分裂の様式は

4) I.L. Finar, *J. Chem. Soc.*, 1958, 4094.

AA'XX' の 4 スピン系として考えることができ, *trans*-2,4-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine と推定される.

また, 後述の 2,4-diphenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (IX) の還元からも 2 物質が得られ, 混融および IR スペクトルから VII および VIII と同定した.

一方, Ried ら⁵⁾ の方法で得られた 2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (X) を無水エーテル中, 水素化リチウムアルミニウムで還元すると, mp 106—107° の物質 (XI) が得られた. 本物質の組成は $C_{15}H_{16}N_2$ に一致し, つぎに述べる NMR などから XI は 2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine と推定される. XI の NMR は τ : 3.2 (multiplet) に骨格芳香環プロトン, τ : 2.6 (multiplet) に 2 位のフェニル基のプロトン, τ : 8.1 (multiplet) に 3 位のメチレンプロトン, τ : 7.4 (multiplet) および τ : 6.7 (multiplet) に 4 位のプロトンが認められ, τ : 6.3 に 2 位のプロトンに基づくシグナルが 2 個のイミノプロトンのシグナルと重なっている. この化学シフトの相違は 2 位のフェニル基の磁気異方性によるものと考えられる. 以上述べた tetrahydro 体 V, VII, VIII および XI の紫外吸収スペクトルは Fig. 1 に示すようである.

Ried ら⁶⁾ は *o*-phenylenediamine (XII) と benzalbenzophenone および benzalacetophenone を縮合し, 1,5-benzodiazepine 誘導体の合成を試みたが目的物 (IX) は得られず, *o*-phenylenediamine 付加体を加熱すると 2-phenylbenzimidazole (XIII) が得られたと報告している. 著者らは XII と benzalbenzophenone をエタノール中室温放置し, 少量の XIII の他に mp 127—129° の物質 (IX) が得られた. この組成は $C_{21}H_{18}N_2$ に一致し, 白金黒還元により前述の VII と VIII を与えること, および NMR から IX は 2,4-diphenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine と推定した. IX の NMR は τ : 4.80 (quartet, $J_{H_2 H_{3a}}=8$ cps, $J_{H_2 H_{3b}}=5$ cps) に 2 位のメチンプロトン, τ : 6.9 (multiplet) に 3 位のメチレンプロトンが認められ, この分裂は $J_{H_{3a} H_{3b}}=14$ cps による doublet, doublet がそれぞれ 2 位のプロトンとのカップリング ($J=5$ cps, 8 cps) で doublet に分裂したものととして解せられる. τ : 6.3 (broad) に 1 位のイミノプロトン, τ : 2.1—3.3 (broad) に芳香環プロトンおよび 2 位のフェニル基のプロトンの重なりが認められる.

また, 同様に XII に benzalacetone を縮合し 2-phenyl-4-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (XIV) の合成を試みたが 2-phenylbenzimidazole (XIII) が得られたのみである.

一方, Dandegaonker ら⁷⁾ は XII と 桂皮酸から 2-oxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine

Chart 2

5) W. Ried, P. Stahlhofer, *Chem. Ber.*, **90**, 828 (1957).

6) W. Ried, P. Stahlhofer, *Chem. Ber.*, **90**, 815 (1957).

7) S.H. Dandegaonker, G.B. Desai, *Indian. J. Chem.*, **1**, (7) 298 (1963) [*C.A.*, **59**, 13992 (1963)].

(XVI) を得たと報告している。この方法により XVI の合成を追試したが目的物は得られず、mp 197—199° の物質が得られた。本物質は Weidenhagen⁸⁾ の方法により合成した 2-styrylbenzimidazole (XV) と IR スペクトルおよび混融により同定した。

以上、3H-1,5-benzodiazepine 誘導体 (IV, VI, IX) から白金黒触媒による接触還元により tetrahydro 体 (V, VII, VIII) が得られた。また、2-oxo-2,3-dihydro 誘導体 (X) を水素化リチウムアルミニウムで還元しても同様に tetrahydro 体 (XI) が得られた。

実験の部⁹⁾

2-Methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (V) IV 0.5 g を 10 ml の MeOH に溶解、白金黒 50 mg を用い接触還元、反応後白金黒を濾去し MeOH を留去、残渣を石油ベンジン (bp 40—60°) から再結晶すると V 130 mg (26%) を得。黄色プリズム晶、mp 64—65°。Anal. Calcd. $C_{16}H_{18}N_2$: C, 80.63; H, 7.61; N, 11.76. Found: C, 80.67; H, 7.63; N, 12.05.

2,4-Diphenyl-3H-1,5-benzodiazepine (VI) の還元 VI 0.54 g を 20 ml の MeOH に溶解、白金黒 50 mg を用い接触還元、反応後白金黒を濾去し MeOH を留去、残渣をシリシクアシッドカラムクロマトで分離精製 (溶媒: ベンゼン)。先の流出部から得られた結晶を EtOH から再結晶すると 2,4-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (VII) 30 mg (5.4%) を得。淡黄色針状晶、mp 136—137°。Anal. Calcd. $C_{21}H_{20}N_2$: C, 83.96; H, 6.71; N, 9.33. Found: C, 83.89; H, 6.60; N, 9.26. 後の流出部から得られた結晶を EtOH から再結晶すると 2,4-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (VIII) 70 mg (12.8%) を得。淡黄色針状晶、mp 140—141°。Anal. Calcd. $C_{21}H_{20}N_2$: C, 83.96; H, 6.71; N, 9.33. Found: C, 84.07; H, 6.82; N, 9.26.

2,4-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (IX) の還元 IX 0.15 g を 7 ml の MeOH 中白金黒 15 mg を用い接触還元、反応後触媒を濾去し MeOH を留去、残渣を VI の場合と同様カラムクロマトで分離精製。mp 136—137° の VII 10 mg (7%) および mp 140—141° の VIII 20 mg (13%) を得。

2-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine (XI) $LiAlH_4$ 0.2 g を無水 $(C_2H_5)_2O$ に懸濁し、還流下 X 0.5 g を無水 $(C_2H_5)_2O$ に懸濁し滴加。滴加後 5 hr 還流、冷後 2N NaOH で $LiAlH_4$ を分解、 H_2O で稀釈し AcOH で中和、 $CHCl_3$ 抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後 $CHCl_3$ を留去、残渣を MeOH から再結晶すると XI を定量的に得。黄色針状晶、mp 106—107°。Anal. Calcd. $C_{15}H_{16}N_2$: C, 80.32; H, 7.19; N, 12.49. Found: C 80.31; H, 7.32; N, 12.36.

2,4-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine (IX) o-Phenylenediamine (XII) 0.5 g を 10 ml の EtOH に溶解し、benzalbenzophenone 1.0 g, AcOH 0.5 ml を加え室温に 2 日間放置。 H_2O で稀釈し、 $NaHCO_3$ で中和、 $CHCl_3$ 抽出、 Na_2SO_4 乾燥後、 $CHCl_3$ を留去、残渣をシリシクアシッドカラムクロマトで分離精製、ベンゼン流出部を石油ベンジン (bp 40—60°) から再結晶すると IX 0.35 g (25%) を得。黄色針状晶、mp 127—129°。Anal. Calcd. $C_{21}H_{18}N_2$: C, 84.53; H, 6.08; N, 9.39. Found: C, 84.78; H, 6.04; N, 9.01.

$CHCl_3$ 流出部から少量の mp 288—290° の結晶を得。これは別途合成の標品と IR スペクトル、混融により 2-phenylbenzimidazole (XIII) と同定。

謝辞 終りに元素分析を担当された成田九州男、鈴木浩子、加藤智枝の諸氏、UV を測定された豊田孝子氏に感謝致します。

8) R. Weidenhagen, *Chem. Ber.*, **69**, 2263 (1936).

9) 融点は未補正。